

**Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Piotra Wysockiego pt.:
Functional characterisation of Disrupted in Renal Carcinoma 3 (DIRC3) long
non-coding RNA in differentiated thyroid cancers"**

Zwiększająca się częstość rozpoznawania raka tarczycy - który jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego - czyni z tej jednostki chorobowej istotny problem kliniczny i społeczny. W badaniach populacyjnych ocenia się, że rozpoznanie raka tarczycy zwiększyło się z 7,25/100 000/rok w roku 2000 do 14,53/100 000/rok czternaście lat później. Zróżnicowany rak (*differentiated thyroid cancer*, DTC) jest najczęstszym typem histologicznym raka tarczycy, stanowi on około 96% rozpoznań raka tarczycy. Udowodniono istnienie podłoża genetycznego powstawania tego nowotworu, co spowodowało dynamiczny rozwój badań dotyczących podłoża molekularnego raka tarczycy. Jednym z miejsc w genomie związanym z powstaniem tego nowotworu jest gen *DIRC3* (*Disrupted in Renal Carcinoma 3*), którego produktem jest długie niekodujące RNA (ang. long non-coding RNA).

Lekarz Piotr Wysocki – w recenzowanej dysertacji - zbadał rolę genu *DIRC3* w patogenezie zróżnicowanego raka tarczycy. Praca doktorska uzyskała finansowanie z grantu: Narodowego Centrum Nauki, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Ministerstwa Edukacji i Nauki. Uważam, że wybór tematu pracy dokonany przez Doktoranta jest niezwykle trafny i aktualny.

Prowadzenie badań rozpoczęto po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: KB/184/2009). Cele pracy zostały sprecyzowane jako:

- Cel główny mający ocenić wpływ ekspresji genu *DIRC3* na biologię i fenotyp zróżnicowanego raka tarczycy: brodawkowatego, pęcherzykowego i wywodzącego się z komórek Hürtle.

Cele szczegółowe to zbadanie wpływ ekspresji (i jej zmian) genu *DIRC3* na :

- Cechy pato - kliniczne zróżnicowanych raków tarczycy.
- Udział transkryptów genu w kontroli genów kodujących białka.

- Fenotyp komórek raków.
- Aktywność ścieżek sygnałowych protein zaangażowanych w *karcynogenezę*, oraz zbadanie czy:
- Wystąpienie głównego czynnika ryzyka raka w postaci wariantu rs11693806 genu *DIRC3* ma wpływ na fenotypowy i transkryptomiczny profil komórek raka.
- Poznanie roli genu *DIRC3* ma znaczenie dla rozpoznania i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa jest napisana w języku angielskim i zredagowana w sposób typowy dla prac doktorskich. Zawiera ona 196 stron, w tym 10 tabel i 41 rycin zawartych w tekście, jeden załącznik w postaci tabeli oraz 395 - kolejno cytowanych - pozycji piśmiennictwa. Cytowane piśmiennictwo jest obszerne i zawiera aktualne publikacje.

Całość pracy podzielono przejrzysto na 8 rozdziałów, wykaz skrótów i piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim, angielskim, spis tabel, rycin i załączników oraz kopię zgody Komisji Bioetycznej.

Pierwsze dwa rozdziały doskonale wprowadzają czytelnika do tematyki rozprawy i właściwie uzasadniają podjęcie dalszych badań w tej dziedzinie.

W kolejnym rozdziale liczącym 31 stron opisano rzetelnie materiał badawczy i zastosowane metody diagnostyczne i statystyczne. Ich dobór jest właściwy, co umożliwia osiągnięcie zamierzonych celów i wyciągnięcie właściwych wniosków.

Rozdział „Wyniki” i ich analiza liczy 51 stron. Są one przedstawione przejrzysto i przekonująco. Rozdział jest bogato zilustrowany czytelnymi rycinami i tabelami.

Dyskusja jest 26 stronnicową analizą uzyskanych wyników w kontekście dostępnej światowej literatury. Jest ona wnikliwa i wyczerpująca. Doktorant wykazał się w niej umiejętnością kompleksowej analizy danych literaturowych i trafnością spostrzeżeń. Zestawienie z piśmiennictwem nie budzi zastrzeżeń i świadczy o świetnym teoretycznym przygotowaniu Autora do przeprowadzenia pracy naukowej. Doktorant potrafi krytycznie ocenić wyniki innych autorów jak i własne, co wskazuje na jego dużą dojrzałość naukową.

Wnioski przedstawiono w sześciu punktach, które odpowiadają założonym celom pracy i znajdują pełne odzwierciedlenie w przedstawionych wynikach pracy.

Wynika z nich, że:

- Gen *DIRC3* bierze udział w powstawaniu zróżnicowanego raka tarczycy.
- Zmniejszenie ekspresji genu zwiększa inwazyjność komórek nowotworowych, ale może też ograniczyć wzrost ich aktywności.
- Gen *DIRC3* reguluje transkrypcję *IGFBP5*, co zmienia wrażliwość komórek nowotworowych na działanie IGF-1.
- Oddziaływanie pomiędzy: wariantami germinalnymi, ekspresją *DIRC3* oraz szlakiem przekazywania sygnałów z receptora dla IGF-1 stanowi mechanizm regulujący kancerogenezę w gruczole tarczowym.

Oceniając stronę edytorską rozprawy stwierdzam, że jej tekst jest dobrze opracowany pod względem redakcyjnym. Liczne ilustracje i tabele wykonane są z należytą starannością, w sposób przekonywujący dokumentują uzyskane wyniki. Nie znalazłem w pracy żadnych błędów.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została bardzo dobrze zaplanowana i starannie wykonana. Świadczy ona o doskonałym opanowaniu warsztatu naukowego przez doktoranta. Wyniki pracy uważam za bardzo wartościowe. Wskazują one na duży, oryginalny wkład Autora w rozwój nauki. Lekarz Piotr Wysocki w przedstawionej dysertacji jako pierwszy w świecie zbadał rolę genu *DIRC3* w patogenezie raka tarczycy.

Bardzo dobrze oceniam - przedstawioną do recenzji - pracę na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Piotra Wysockiego: pt.: „Functional characterisation of Disrupted in Renal Carcinoma 3 (*DIRC3*) long non-coding RNA in differentiated thyroid cancers”.

Uważam, że Rozprawa Doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1688).

W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Kandydata do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową ocenianej rozprawy doktorskiej - w której lekarz Piotr Wysocki jako pierwszy w świecie zbadał rolę genu *DIRC3* w patogenezie raka tarczycy - wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

Plk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński